

Die neuronale Ceroid-Lipofuszinose beim Hund: Eine Übersicht

P. Karli¹, A. Karol², A. Oevermann³, C. Drögemüller⁴, D. Gorgas⁵, D. Henke¹

¹Departement für klinische Veterinärmedizin, Abteilung für neurologische Wissenschaften, Vetsuisse-Fakultät, Universität Bern, ²Institut für Veterinärpathologie, Vetsuisse-Fakultät, Universität Zürich, ³DCR-VPH, Abteilung für neurologische Wissenschaften, ⁴Institut für Genetik und ⁵Departement für klinische Veterinärmedizin, Abteilung für Radiologie, Vetsuisse-Fakultät, Universität Bern

Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit gibt eine Übersicht und Zusammenfassung über den aktuellen Wissensstand der neuronalen Ceroid-Lipofuszinose (NCL) beim Hund. Die NCL ist eine heterogene Gruppe lysosomaler Speicherkrankheiten bei Mensch und Tier. Aufgrund einer Genmutation kommt es zur Akkumulation von Ceroid-Lipofuszin in Nervenzellen, Zellen der Netzhaut, Haut und anderen Körperzellen. Die Ansammlung von Ceroid-Lipofuszin in den Neuronen führt zu einer fortschreitenden Funktionsstörung und letztlich zum Tod dieser Zellen. In neuerer Zeit wurde bei einigen Hunderassen der zugrunde liegende Gendefekt identifiziert. Gentests erlauben die Krankheit am lebenden Tier zu diagnostizieren, was bisher nur mittels Biopsie möglich war. Zusätzlich können heterozygote Anlageträger identifiziert und von der Zucht ausgeschlossen werden.

Schlüsselwörter: NCL, degenerative Enzephalopathie, Speicherkrankheit, Gentest

The canine neuronal ceroid-lipofuscinosis: A review

The present article gives a survey over the current scientific knowledge of the canine neuronal ceroid-lipofuscinosis (NCL). NCL is a heterogenous group of lysosomal storage diseases in humans and animals. In consequence of a gene mutation, there is an accumulation of ceroid-lipofuscin in neurons, cells of the retina and the skin and other cells. The stored ceroid-lipofuscin in neurons leads to an impaired cell function and subsequently to cell death. Recently, the underlying genetic defect was discovered in several dog breeds. Genetic testing permits an ante mortem diagnosis of the disease, which up to now was only possible with a positive biopsy result. Another advantage is the identification of carrier animals to eliminate the deleterious alleles.

Keywords: NCL, degenerative encephalopathy, storage disease, genetic testing

Einleitung

Die neuronale Ceroid-Lipofuszinose (NCL) ist eine heterogene Gruppe lysosomaler Speicherkrankheiten. Als Folge der Speicherung von Ceroid-Lipofuszin in Lysosomen kommt es zu Zelldegeneration und zum Zelltod. Nebst Neuronen und Gliazellen sind davon häufiger auch Zellen der Retina und Zellen anderer Gewebe wie Haut und Unterhaut betroffen. Die Krankheit wurde beim Menschen, beim Schaf (Tammen et al., 2006), bei der Ziege (Fisk und Storts, 1988), beim Rind (Harper et al., 1988), beim Pferd (Url et al., 2001), bei Nagetieren (Gao et al., 2002), bei Katzen (Weissenbock und Rossel, 1997) und bei verschiedenen Hunderassen (Tab. 1 und 2) be-

schrieben. In der Veterinärmedizin unterscheidet man je nach Alter des Tieres beim Auftreten der ersten klinischen Symptome zwei Formen der NCL. Die juvenile Form oder Frühform tritt bei jungen Tieren im Alter bis zirka 18 Monate auf. Die adulte oder späte Form kann sich je nach Rasse und Individuum im Alter von 1.5 bis 9 Jahren manifestieren.

Pathophysiologie

Bei der NCL des Hundes führen verschiedene, voneinander unabhängige, rassespezifische Genmutationen zur Speicherung des neurotoxischen Ceroid-Lipofuszins. So-

418 Übersichtsarbeiten/Reviews

Tabelle 1: Hunderassen mit neuronaler Ceroid-Lipofuscinose und bekannter Genmutation (Gen = Genmutation, n. b. = nicht bekannt, ARSG = Aryl Sulfatase G, CTSD = Cathepsin D, CLN = Ceroid Lipofuscinose Neuronal, ATP13A2 = ATPase type 13 A2, HM = Hypermetrie, PZD = Propriozeptionsdefizite)

Rasse	Gen	Form	Klinik					
			Kognitiv	Sehvermögen	Gang	Kleinhirn	Anfälle	Andere Symptome
American Staffordshire Terrier (Abitbol et al., 2010)	ARSG	Spät (1.5–9 Jahre)	n. b.	n. b.	Ataxie HM	Ja	n. b.	n. b.
American Bulldog (Awano et al., 2006b, Wöhlike et al., 2007)	CTSD	Früh (1–3 Jahre)	n. b.	n. b.	Ataxie PZD	Ja	n. b.	Parese
Australian Shepherd (O'Brien und Katz, 2008, Katz et al., 2011)	CLN6	Früh (18–21 Monate)	Verhaltensänderung Hyperästhesie Ängstlichkeit	Erblindung (Zentral)	Ataxie HM	Ja	Fliegenschnappen	Parese
Border Collie (Melville 2005)	CLN5	Früh (15 Monate)	Verhaltensänderung Hyperästhesie Ängstlichkeit	Erblindung (Retina)	Ataxie PZD	n. b.	Möglich	n. b.
Dackel (Awano et al., 2006a, Sanders et al., 2011)	TPP1 (CLN2)	Früh (6–12 Monate)	Verlust der Lernfähigkeit	Erblindung (Retina)	Ataxie HM	Ja	Myoklonus	n. b.
Dackel (Sanders et al., 2010)	CLN1	Früh (9 Monate)	Verhaltensänderung Hyperästhesie Ängstlichkeit	Erblindung (Retina)	Ataxie	n. b.	n. b.	Kopfbewegungen
English Setter (Katz et al., 2005)	CLN8	Früh (1–1.5 Jahre)	Mentale Abstumpfung	Erblindung (Retina)	Ataxie	n. b.	Ja	n. b.
Tibet Terrier (Farias 2011 et al., Wöhlike et al., 2011)	ATP13A2	Spät (4–8 Jahre)	Verhaltensänderung Hyperästhesie Ängstlichkeit	Erblindung (Zentral)	Ataxie	n. b.	Ja	Hyporeflexie Schwäche Nystagmus

Tabelle 2: Hunderassen mit neuronaler Ceroid-Lipofuszinose und unbekannter Genmutation (Gen = Genmutation, n.b. = nicht bekannt, HM = Hypermetrie, PZD = Propriozeptionsdefizite)

Rasse	Gen	Form	Klinik					
			Kognitiv	Sehvermögen	Gang	Kleinhirn	Anfälle	Andere Symptome
Australian Cattle Dog (Sisk et al., 1990)	n.b.	(Früh 12 Monate)	n.b.	Erbblindung	Ataxie Parese	Ja	n.b.	Vestibuläre Symptome
Chihuahua (Nakamoto et al., 2011)	n.b.	Früh (1–2 Jahre)	Verhaltensänderung Ängstlichkeit	Erbblindung (Retina)	Ataxie	Ja	Möglich	n.b.
Cocker Spaniel (Minatel et al., 2000)	n.b.	Spät (1.5–6 Jahre)	Verhaltensänderung Demenz	Erbblindung (Retina)	Ataxie HM PZD	Ja	Möglich	Kaubewegungen Abmagerung Brown bowel disease
Dackel (Vandevelde und Fatzer, 1980)	n.b.	Spät (4.5–7 Jahre)	Verhaltensänderung Abstumpfung Drangwandern	n.b.	Ataxie	n.b.	Ja	Polyphagie Polydipsie
Dalmatiner (Goebel und Dahme, 1986, Goebel et al., 1988)	n.b.	Früh (6–12 Monate)	Verhaltensänderung	Erbblindung	Ataxie	Ja	Ja	Tremor
Japanischer Retriever (Umemura et al., 1985)	n.b.	Spät (3 Jahre)	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	Ja	Polydipsie
Labrador Retriever (Rossmesl et al., 2003)	n.b.	Spät (7 Jahre)	n.b.	n.b.	Ataxie HM	Ja	Ja	Parese Dysphagie
Miniatur Schnauzer (Jolly et al., 1997, Palmer et al., 1997)	n.b.	Spät (2–4 Jahre)	Verwirrtheit Verlust der Lernfähigkeit	Erbblindung (Retina)	Ataxie	n.b.	n.b.	n.b.
Polski Owczarek Nizinny (PON) (Narfström et al., 2007)	n.b.	Früh-spät (0.5–4.5 Jahre)	Verwirrtheit Nervosität	Erbblindung (Retina)	Ataxie	n.b.	n.b.	n.b.
Saluki (Appleby et al., 1982)	n.b.	Früh (12 Monate)	Hyperästhesie	n.b.	Ataxie	n.b.	n.b.	Parese Schwimmbewegungen
Welsh Corgi (Jolly et al., 1994)	n.b.	Spät (6–8 Jahre)	Verhaltensänderung	Erbblindung (Zentral)	Ataxie	Ja	Ja	n.b.

420 Übersichtsarbeiten/Reviews

wohl bei Ceroid als auch bei Lipofuszin handelt es sich um Lipopigmente mit autofluoreszierenden Eigenschaften. Lipofuszin wird auch als Alterspigment bezeichnet, da es sich aufgrund eines reduzierten Proteinabbaus in geringem Masse in alternden Zellen ansammeln kann (Seehafer und Pearce, 2006). Davon sind typischerweise Herzmuskelzellen, Leberzellen sowie auch alternde Nervenzellen betroffen. Die Lipopigment-Komplexe der altersbedingten Akkumulation unterscheiden sich in ihrer biochemischen Zusammensetzung von denen der neurodegenerativen Erkrankung (Vite und Braund, 2003). Ceroid, welches auch als Lipofuszin-ähnliches Pigment bezeichnet wird, wird im Gegensatz zu Lipofuszin nur unter pathologischen Bedingungen gebildet und gespeichert.

Klinische Symptome

Die klinischen Symptome können je nach Rasse sowie individuell stark variieren (Tab. 1 und 2). Im Allgemeinen führt die NCL zu Verhaltensänderungen, Ataxie, Propriozeptionsdefiziten, Sehstörungen und Krampfanfällen. Die Symptome sind meist langsam progressiv. Je nach Rasse und Individuum kann die Geschwindigkeit des Krankheitsverlaufs jedoch unterschiedlich sein. Die Hunde zeigen als erstes Symptom häufig eine reduzierte Sehfähigkeit in der Nacht (Nyktalopie) mit unsicherem Gang. Ein Auftreten dieses sonst selten beobachteten Symptoms sollte deshalb bei Verdacht auf NCL immer erfragt werden. Im fortgeschrittenen Stadium zeigen betroffene Hunde auch am Tag Desorientiertheit, extreme Ängstlichkeit, Nervosität und ein vermehrt aggressives Verhalten gegenüber anderen Hunden oder Menschen. Erlernte Kommandos werden nicht mehr ausgeführt und manche Hunde sind nicht mehr stubenrein. Andere Hunderassen, wie z. B. der American Staffordshire Terrier, zeigen mehrheitlich reine Kleinhirnsymptome und keine Beteiligung anderer Gehirnabschnitte. Aufgrund der anamnestic erhobenen Befunde und der Ergebnisse der klinischen neurologischen Untersuchung wird das Problem meist multifokal bzw. diffus intrakraniell lokalisiert.

Diagnostische Mittel

Zur Erhärtung des klinischen Verdachtes und zum Ausschluss anderer Erkrankungen sind Computertomographie (CT), Magnetresonanztomographie (MRT), Liquorpunktion, Hörtest mittels akustisch evozierter Potentiale (AEP), Elektoretinogramm (ERG) und intra vitam entnommene Organbiopsien (z. B. Haut, Konjunktiva, Gehirn) möglich. Die MRT ist der CT aufgrund des höheren Weichteilkontrastes überlegen, und Zeichen einer Atrophie wie tiefe, dilatierte Sulci, dilatierte Ventrikel und dilatierte Fissuren des Mittelhirns, des Kleinhirns und

des Zwischenhirns können frühzeitig erkannt werden (Abb. 1 und 2). Die Entnahme von Liquor cerebrospinalis dient primär dem Ausschluss anderer Ursachen, insbesondere entzündlicher Erkrankungen des Gehirns. Im Zusammenhang mit degenerativen Erkrankungen kann es ausserdem zu einer Erhöhung des Proteingehaltes bei normaler Zellzahl (albuminozytologische Dissoziation) kommen.

Histologisch findet man im Gehirn eine intrazytoplasmatische Akkumulation von Material in Neuronen, welches sich bräunlich mit Hämatoxylin/Eosin anfärbt. Ähnliches Material ist in Makrophagen und Mikroglia vorhanden (Abb. 3). Das Material ist positiv in der PAS-Färbung (Abb. 4), Luxol fast blue und ebenfalls in der spezifischen Färbung für Lipofuszin. Fluoreszenzmikroskopie zeigt eine typische Autofluoreszenz der intrazytoplasmatischen Einschlüsse. Zusätzlich sieht man meist diffus verteilte neuronale Degeneration mit Astrogliose in allen Gehirnabschnitten.

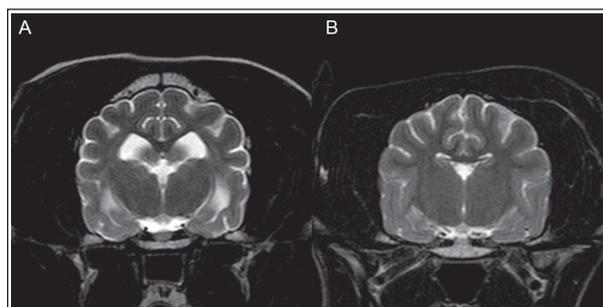


Abbildung 1: Magnetresonanztomographie vom Gehirn eines Tibet Terriers mit neuronaler Ceroid-Lipofuszinose (A) und eines gesunden Hundes (B). Im T2 gewichteten Transversalschnitt auf Höhe des Thalamus sind bei (A) dilatierte Seitenventrikel, ein erweiterter dritter Ventrikel (signalreich) und deutlich vertiefte Sulci sichtbar.

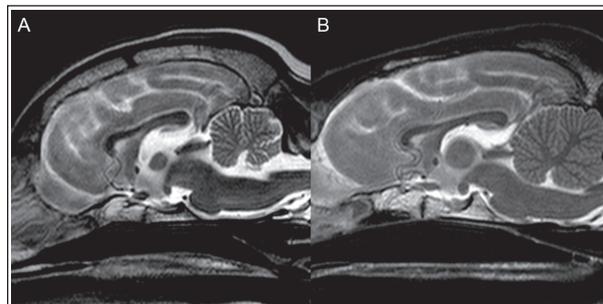


Abbildung 2: Magnetresonanztomographie vom Gehirn eines Tibet Terriers mit neuronaler Ceroid-Lipofuszinose (A) und eines gesunden Hundes (B). Im T2 gewichteten Sagittalschnitt (Mittellinie) ist bei (A) eine generalisierte Dilatation des Ventrikelsystems (dritter Ventrikel, Aquaeductus mesencephali und vierter Ventrikel) und deutlich tiefere Kleinhirnfissuren infolge zerebraler und zerebellärer Atrophie sichtbar. Zusätzlich ist eine sehr schmale Adhaesio interthalamica erkennbar.

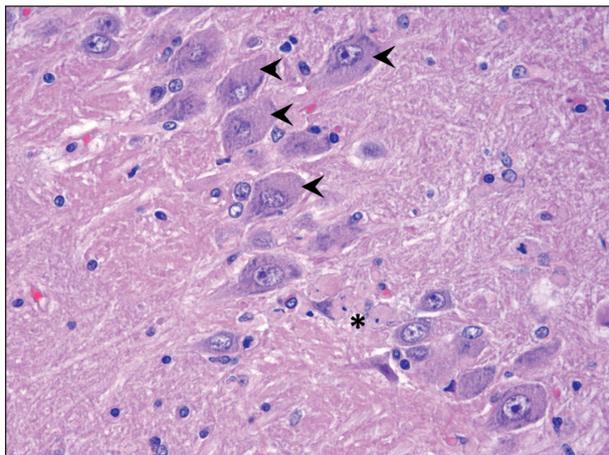


Abbildung 3: Hämatoxylin/Eosin-Färbung der hippocampalen Pyramidenzellen eines Tibet Terriers mit neuronaler Ceroid-Lipofuszinose. Zahlreiche geschwollene pyramidale Neuronen mit intrazytoplasmatischem bräunlich-granuliertem Material (Pfeilspitzen). Zusätzlich sind einige, mit rosa bis hellbraunem, globulärem Material gefüllte Makrophagen (Stern) zu erkennen, 400× Vergrößerung.

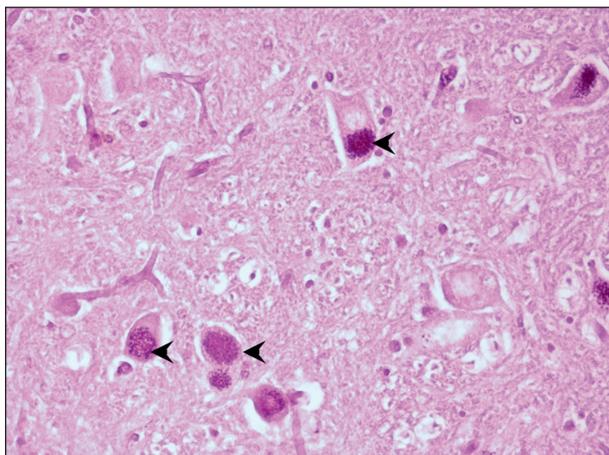


Abbildung 4: PAS-Färbung der grauen Substanz eines Tibet Terriers mit neuronaler Ceroid-Lipofuszinose. Zahlreiche Neuronen mit PAS-positiven (violetten), intrazytoplasmatischen, granulären Einschlüssen (Pfeilspitzen), 400× Vergrößerung.

Eine definitive Diagnose basiert entweder auf den histopathologischen Veränderungen von Organbiopsien oder einer post mortalen Untersuchung des Tierkörpers. Der Nachweis einer zugrunde liegenden, kausalen Genmutation ist ebenfalls beweisend (Tab. 1).

Diskussion

Mit den uns heute zur Verfügung stehenden Untersuchungsmethoden kann die Verdachtsdiagnose einer Speicherkrankheit wie der NCL erhärtet und mögliche

Differentialdiagnosen wie intrakranielle Neoplasien oder Enzephalitiden ausgeschlossen werden. Eine definitive Diagnosestellung war bis vor kurzem jedoch nur durch histologische Untersuchungen mit Nachweis von abnormaler Ceroid-Lipofuszinspeicherung möglich.

Seit der Entwicklung der Molekulargenetik gibt es die Möglichkeit, diese Erkrankung mittels Gentest erkennen zu können. In den letzten Jahren wurden verschiedene Mutationen bei diversen Hunderassen, wie dem American Staffordshire Terrier, American Bulldog, Australian Shepherd, Border Collie, Dackel, dem Englischen Setter und dem Tibet Terrier identifiziert (Tab. 1). Somit ist eine Diagnose dieser Erkrankung ohne invasive Gewebebiopsien am lebenden Tier möglich. Die NCL des Hundes und des Menschen haben je nach Art des Gendefektes ein sehr unterschiedliches Manifestationsalter sowie verschiedene klinische Symptome und Verlaufsformen. Studien beim Menschen zeigten, dass sich die Zusammensetzung des gespeicherten Materials je nach Gendefekt signifikant voneinander unterscheidet (Seehafer und Pierce 2006). In einer Studie beim American Bulldog wurde gezeigt, dass bei an NCL erkrankten Tieren die enzymatische Cathepsin D-spezifische Aktivität auf 36% der ursprünglichen Aktivität reduziert war (Awano et al. 2006). Im Gegensatz dazu fehlt die Cathepsin D-spezifische Aktivität bei Schafen mit NCL vollständig, was die damit verbundenen starken Symptome von Geburt an erklären kann (Tammen et al. 2006). Die unterschiedlich stark ausgeprägte Abnahme der Enzymaktivität könnte eine weitere Erklärung für den sehr variablen Verlauf und das Manifestationsalter der NCL bei Hunden sein. Da die NCL beim Hund in allen bisher beschriebenen Formen monogen autosomal rezessiv vererbt wird, erkranken nur Tiere, die sowohl vom Vattertier wie auch vom Muttertier eine mutierte Kopie des Gens erhalten haben und somit homozygot für die verantwortliche Mutation sind. Heterozygote Tiere, die nur eine Kopie (Allel) der Mutation tragen, sind klinisch gesunde Anlageträger und können die Mutation somit weitervererben. Gerade die Spätform der NCL, wie z. B. beim Tibet Terrier oder American Staffordshire Terrier, birgt die Gefahr, dass sowohl heterozygote als auch homozygote Hunde zur Zucht verwendet werden, da sie im optimalen Zuchtalter noch keine Anzeichen der Erkrankung zeigen. Dies hat fatale Folgen für die Zucht, da die Genmutation an jeden Nachkommen vererbt und somit stark verbreitet wird. Der Gentest kann zur Erkennung und zum Ausschluss NCL-betroffener Zuchttiere erfolgreich genutzt werden.

Schlussfolgerung

Die NCL bei Hunden ist eine sporadisch auftretende, neurodegenerative Erkrankung. Die Rasse, das Alter beim Auftreten der ersten spezifischen Krankheitssymptome, die Neurolokalisation und der progressive Verlauf sind

422 Übersichtsarbeiten/Reviews

wichtige Informationen für eine NCL als Differentialdiagnose. Die Magnetresonanztomographie unterstützt den Verdacht einer neurodegenerativen Erkrankung. Eine Analyse des Liquor cerebrospinalis dient primär

dem Ausschluss entzündlicher Gehirnerkrankungen. Die Durchführung des Gentests erlaubt die sichere Diagnosestellung einer NCL und sollte insbesondere bei Zuchttieren vor der Verpaarung durchgeführt werden.

La Céroïde lipofuscine neuronale chez le chien: un aperçu

Le présent travail donne un aperçu ainsi qu'un résumé des connaissances actuelles sur la Céroïde-lipofuscine neuronale (CLN) chez le chien. La CLN constitue un groupe hétérogène de maladies lysosomales chez l'homme et les animaux. Suite à une mutation génétique, il se produit une accumulation de céroïde-lipofuscine dans les cellules nerveuses, les cellules de la rétine, dans la peau ainsi que dans d'autres cellules du corps. L'accumulation de céroïde-lipofuscine dans les neurones conduit à une détérioration progressive de leurs fonctions et, finalement, à la mort de ces cellules. Le défaut génétique à l'origine de cette affection a été récemment identifié chez quelques races de chiens. Des tests génétiques permettent de diagnostiquer la maladie sur des animaux vivants, ce qui n'était jusqu'alors possible que par biopsie. Il est en outre possible d'identifier les porteurs hétérozygotes et de les exclure de l'élevage.

La ceroidlipofuscinosi neuronale nel cane: visione d'insieme

Questo studio fornisce una visione d'insieme e una sintesi delle attuali conoscenze della ceroidlipofuscinosi neuronale (NCL) nel cane. La NCL è un gruppo eterogeneo di malattie da accumulo lisosomiale nell'uomo e negli animali. A causa di una mutazione genetica, vi è un accumulo di ceroidlipofuscina nelle cellule nervose, nelle cellule della retina, nella pelle e in altre cellule del corpo. L'accumulo di ceroidlipofuscina nei neuroni conduce alla disfunzione progressiva e infine alla morte di queste cellule. Di recente, questo difetto genetico è stato identificato in alcune razze. I test genetici consentono di diagnosticare la malattia in animali vivi, ciò che prima era possibile solo con la biopsia. Inoltre, animali eterozigoti possono ora essere identificati ed esclusi dalla riproduzione.

Literatur

Abitbol M., Thibaud J., Olby N., Hitte C., Puech J., Maurer M., Pilot-Storck F., Hédan B., Dréano S., Brahim S., Delattre D., André C., Gray F., Delisle F., Caillaud C., Bernex F., Panthier JJ., Aubin-Houzelstein A., Blot S., Tîret L.: A canine Arylsulfatase G (ARSG) mutation leading to a sulfatase deficiency is associated with neuronal ceroid lipofuscinosis. PNAS. 2010, 107: 14775–14780.

Appleby E., Longstaffe J., Bell F.: Ceroid-lipofuscinosis in two Saluki dogs. J. Comp. Pathol. 1982, 92: 375–380.

Awano T., Katz M., O'Brien D., Taylor J., Evans J., Khan S., Sohar I., Lobel P., Johnson G.: A mutation in the cathepsin D gene (CTSD) in American Bulldogs with neuronal ceroid lipofuscinosis. Mol. Genet. Metab. 2006, 87: 341–348.

Farias F., Zeng R., Johnson G., Winingger F., Taylor J., Schnabel R., McKay S., Sanders D., Lohi H., Seppälä E., Wade C., Lindblad-Toh K., O'Brien D., Katz M.: A truncating mutation in ATP13A2 is responsible for adult-onset neuronal ceroid lipofuscinosis in Tibetan Terriers. Neurobiol. Dis. 2011, 42: 468–474.

Fisk R., Storts R.: Neuronal ceroid-lipofuscinosis in Nubian goats. Vet. Pathol. 1988, 25: 171–173.

Gao H., Boustany R., Espinola J., Cotman S., Srinidhi L., Antonellis K., Gillis T., Qin X., Liu S., Donahue L., Bronson R., Faust J., Stout D., Haines J., Lerner T., MacDonald M.: Mutations in an

novel CLN6-encoded transmembrane protein cause variant neuronal ceroid lipofuscinosis in man and mouse. Am. J. Hum. Genet. 2002, 70: 324–335.

Goebel H., Bilzer T., Dahme E., Malkusch F.: Morphological studies in canine (Dalmatian) neuronal ceroid-lipofuscinosis. Am. J. Med. Genet. Suppl. 1988, 5: 127–139.

Harper P., Walker K., Healy P., Hartley W., Gibson A., Smith J.: Neurovisceral ceroid-lipofuscinosis in blind Devon cattle. Acta Neuropathol. 1988, 75: 632–636.

Jolly R., Palmer D., Studdert V., Sutton R., Kelly W., Koppang N., Dahme G., Hartley W., Patterson J., Riis R.: Canine ceroid-lipofuscinoses: A review and classification. J. Small. Anim. Pract. 1994, 35: 299–306.

Jolly R., Sutton R., Smith R., Palmer D.: Ceroid-lipofuscinosis in miniature Schnauzer dogs. Aust. Vet. J. 1997, 75: 67.

Katz M., Khan S., Awano T., Shahid A., Siakotos A., Johnson G.: A mutation in the CLN8 gene in English Setter dogs with neuronal ceroid-lipofuscinosis. Biochem. Biophys. Res. Commun. 2005, 327: 541–547.

Katz M., Farias F., Sanders D., Zeng R., Khan S., Johnson G., O'Brien D.: A Missense Mutation in Canine CLN6 in an Australian Shepherd with Neuronal Ceroid Lipofuscinosis. J. Biomed. Biotechnol. 2011, 2011: 198042.

Melville S., Wilson C., Chiang C., Studdert V., Lingaas F., Wilton A.: A mutation in canine CLN5 causes neuronal ceroid lipofuscinosis in Border collie dogs. *Genomics*. 2005, 86: 287–294.

Minatel L., Underwood S., Carfagnini J.: Ceroid-Lipofuscinosis in a Cocker Spaniel dog. *Vet. Pathol.* 2000, 37: 488–490.

Nakamoto Y., Yamato O., Uchida K., Nibe K., Tamura S., Ozawa T., Ueoka N., Nukaya A., Yakubi A., Nakaichi M.: Neuronal Ceroid-Lipofuscinosis in Longhaired Chihuahuas: Clinical, Pathologic, and MRI Findings. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* 2011, 47: 64–70.

Narfström K., Wrigstad A., Eksten B., Berg A.: Neuronal ceroid lipofuscinosis: clinical and morphologic findings in nine affected Polish Owczarek Nizinny (PON) dogs. *Vet. Ophthalmol.* 2007, 10: 111–120.

Rossmeißl J., Duncan Jr. R., Fox J., Herring E., Inzana K.: Neuronal ceroid-lipofuscinosis in a Labrador Retriever. *J. Vet. Diagn. Invest.* 2003, 15: 457–460.

Sanders D., Farias F., Johnson G., Chiang V., Cook J., O'Brien D., Hofmann S., Lu J., Katz M.: A mutation in canine PPT1 causes early onset neuronal ceroid lipofuscinosis in a Dachshund. *Mol. Genet. Metab.* 2010, 100: 349–356.

Sanders D., Kanazono S., Wininger F., Whiting R., Flournoy C., Coates J., Castaner L., O'Brien D., Katz M.: A reversal learning task detects cognitive deficits in a Dachshund model of late-infantile neuronal ceroid lipofuscinosis. *Genes Brain Behav.* 2011, 10: 798–804.

Seehafer S., Pearce D.: You say lipofuscin, we say ceroid: Defining autofluorescent storage material. *Neurobiol. Aging.* 2006, 27: 576–588.

Sisk D., Levesque D., Wood P., Styer E.: Clinical and pathologic features of ceroid lipofuscinosis in two Australian cattle dogs. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 1990, 197: 361–364.

Tammen I., Houweling P., Frugier T., Mitchell N., Kay G., Cavanagh J., Cook R., Raadsma H., Palmer D.: A missense mutation (c.184C > T) in ovine CLN6 causes neuronal ceroid lipofusci-

nosis in Merino sheep whereas affected South Hampshire sheep have reduced levels of CLN6 mRNA. *Biochim. Biophys. Acta.* 2006, 1762: 898–905.

Umemura T., Sato H., Goryo M., Itakura C.: Generalized lipofuscinosis in a dog. *Jpn. J. Vet. Sci.* 1985, 47: 673–677.

Url A., Bauder B., Thalhammer J., Nowotny N., Kolodziejek J., Herout N., Furst S., Weissenböck H.: Equine neuronal ceroid lipofuscinosis. *Acta Neuropathol.* 2001, 101: 410–414.

Vandevelde M., Fatzer R.: Neuronal ceroid-lipofuscinosis in older dachshunds. *Vet. Pathol.* 1980, 17: 686–692.

Vite C., Braund K.: Degenerative Disorders of the Central Nervous System. In: Braund's Clinical Neurology in Small Animals: Localization, Diagnosis and Treatment. Hrsg.: International Veterinary Information Service, Ithaca NY (www.ivis.org), 2003, A3219. 0103.

Weissenböck H., Rossel C.: Neuronal ceroid-lipofuscinosis in a domestic cat: clinical, morphological and immunohistochemical findings. *J. Comp. Pathol.* 1997, 117:17–24.

Korrespondenz

Philemon Karli
Vetsuisse-Fakultät Universität Bern
Departement für klinische Veterinärmedizin
Kleintierklinik
Länggassstrasse 128
Postfach 8466
3001 Bern
Schweiz
philemon.karli@vetsuisse.unibe.ch

Manuskripteingang: 20. November 2013

Angenommen: 19. März 2014